



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 47 280 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
A 61 F 2/01
A 61 M 25/14
A 61 L 27/00

⑯ Aktenzeichen: 196 47 280.6
⑯ Anmeldetag: 15. 11. 96
⑯ Offenlegungstag: 23. 10. 97

⑯ Innere Priorität:

295 18 932.0 29.11.95

⑯ Erfinder:

gleich Anmelder

⑯ Anmelder:

Reul, Jürgen, Priv.-Doz. Dr., 52146 Würselen, DE;
Lahann, Jörg, Dipl.-Chem., 52070 Aachen, DE; Klee,
Doris, Dr., 52074 Aachen, DE

Der Inhalt dieser Schrift weicht von den am Anmeldetag eingereichten Unterlagen ab

⑯ Verfahren zum Verschluß von Gefäßmißbildungen, insbesondere von zerebralen Aneurysmen, unter Verwendung von drahtförmigen Embolisationselementen

⑯ Bei einem Verfahren zum Verschluß von Gefäßmißbildungen, insbesondere von zerebralen Aneurysmen, unter Verwendung von drahtförmigen Embolisationselementen, die mittels eines Führungskatheters an den Ort der Gefäßmißbildung plaziert werden und dort aufgrund einer mechanisch/thermischen Vorbehandlung eine vorgegebene, die Thrombogenität und/oder Zellproliferation fördernde geometrische Struktur annehmen, wird zur weiteren Verbesserung der Behandlung von Gefäßmißbildungen vorgeschlagen, die Embolisationselemente derart auszuführen, daß sie nach Passieren des Führungskatheters eine komplexe geformte, dreidimensionale Struktur einnehmen mit einer Enveloppe, die in etwa der anatomischen Struktur der zu behandelnden Gefäßmißbildung entspricht und/oder daß die Embolisationselemente mit einer biologisch aktiven Beschichtung versehen werden.

DE 196 47 280 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen
BUNDESDRUCKEREI 08. 97 702 043/634

DE 196 47 280 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Verschluß von Gefäßmißbildungen, insbesondere von zerebralen Aneurysmen, unter Verwendung von drahtförmigen Embolisationselementen, die mittels eines Führungskatheters an den Ort der Gefäßmißbildung plaziert werden und dort aufgrund einer mechanisch/thermischen Vorbehandlung eine vorgegebene, die Thrombogenität und/oder Zellproliferation fördernde geometrische Struktur annehmen.

Die spontane Subarachnoidalblutung wird in der Mehrzahl der Fälle durch die Ruptur eines Aneurysmas der basalen Hirngefäße verursacht. Die neben der intensivmedizinischen Akutversorgung erforderliche Beseitigung des Aneurysmas erfolgt bislang fast ausschließlich durch einen offenen neurochirurgischen Eingriff. Zunehmend gewinnen die endovaskulären Behandlungsverfahren als möglicherweise gleichwertige und weniger invasive Alternative an Bedeutung. Ähnliches gilt für die Behandlung von arteriovenösen Gefäßfehlbildungen. Der Verschluß mit Metallspiralen (Coils), die innerhalb eines Führungskatheters an den Ort der Gefäßmißbildung gebracht, dort aufgrund einer mechanisch/thermischen Vorbehandlung eine vorgegebene, geometrische Struktur annehmen und dann mittels eines mechanischen, thermischen oder elektrochemischen Mechanismus abgelöst werden, stellt unter den endovaskulären Verfahren die vielversprechendste Technik dar. Für dieses Verfahren fehlen jedoch bisher sowohl klinische Langzeiterfahrungen als auch umfangreiche experimentelle und histopathologische Studien. Bislang ging man davon aus, daß die Embolisationsspiralen eine hohe Thrombogenität besitzen müßten, um einen zuverlässigen Verschluß erzielen zu können. Dies versuchten die verschiedenen Hersteller durch die Verwendung unterschiedlicher Metalle als Grundsubstanz (z. B. Platin, Iridium oder Wolfram) zu erreichen. Das verwendete Metall sollte möglichst inert und thrombogen sein und dabei eine hohe Röntgendiffizienz besitzen. Eine Erhöhung der Thrombogenität versuchte man durch Besetzung der Spiralen mit Kunststofffasern (Nylon, Dacron) zu erzielen (WO 95/25480-A1). Die klinische Erfahrung bestätigte jedoch, daß beide Verfahren nicht zu einem ausreichenden Verschluß führen. Im Rahmen der klinischen Erprobung zeigt sich zunehmend, daß die Langzeitergebnisse aufgrund der häufig zu beobachtenden Rekanalisierung der zugrundeliegenden Gefäßaussackungen unbefriedigend sind. Es bedarf erheblicher Verbesserungen der Methode, um sie als Routineeingriff und als Alternative zu konventionellen Methoden zu etablieren. Gleiches gilt außerhalb des zerebralen Bereiches grundsätzlich auch für alle anderen Induktionsgebiete derartiger Embolisationsspiralen (z. B. im peripheren vaskulären Bereich).

Eine Ursache des Rezidivs liegt in der sogenannten "Kompaktierung" der Spiralen, die aufgrund ihrer vorgegebenen Form (helikale Spiralwindungen) die Tendenz haben, sich zusammenzuziehen und – unterstützt durch die Pulsationen des arteriellen Blutstromes – neu zu konfigurieren. Dieser Nachteil läßt sich nur dadurch teilweise ausgleichen, daß man mehrere Spiralen in den Aneurysmasack einbringt, um dadurch eine sehr hohe Packungsdichte zu erzielen. Dies ist jedoch technisch oft nicht oder nur mit sehr großem Risiko für den Patienten durchführbar. Es besteht die erhöhte Gefahr der Gefäßwandperforation und der Dislokation einzelner Spiralen in das Lumen des Trägergefäßes. Anhand experimenteller

Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß erst eine extrem hohe Packungsdichte den histologisch stabilen Verschluß garantiert.

Die Hauptursache der Rezidive ist nicht in einer mangelnden Thrombogenität der Embolisationsspiralen zu sehen, sondern in der spontan einsetzenden frühen Fibrinolyse, welche die nach der Applikation der Spiralen fast immer entstehenden Thromben innerhalb einer bis zwei Wochen wieder auflöst.

Auf der anderen Seite führt die hohe Thrombogenität auch zum Problem der Abschwemmung der Gerinnsel aus dem Aneurysma in das Trägergefäß und zu sekundär embolischen Komplikationen (im zerebralen Bereich dem Schlaganfall).

Zusammenfassend haben die bisherigen Verfahren folgende Nachteile:

1. Tendenz zur Kompaktierung mit der Folge des Rezidivs der Erkrankung
2. Erfordernis einer hohen Packungsdichte mit der Folge eines erhöhten Behandlungsrisikos und deutlich erhöhter Therapiekosten
3. Risiko sekundär embolischer Komplikationen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs genannten Art derart weiterzuentwickeln, daß bei der Behandlung von Gefäßmißbildungen, insbesondere von zerebralen Aneurysmen, sowohl die Gefahr sekundärer Embolien minimiert als auch die spontane Fibrinolyse verhindert und ein stabiler, dauerhafter Verschluß möglichst mit der Reparatur des ehemaligen Gefäßwanddefektes erzielt wird.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren der eingangs genannten Art dadurch gelöst, daß die Embolisationselemente nach dem Passieren des Führungskatheters eine komplex geformte dreidimensionale Struktur mit einer Enveloppe, die in etwa der anatomischen Struktur der zu behandelnden Gefäßmißbildung entspricht, einnehmen und/oder daß die Embolisationselemente mit einer biologisch aktiven Beschichtung versehen werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren lassen sich die dem Stand der Technik zugrundeliegenden Nachteile vermeiden und eine dauerhafte Ausschaltung der genannten Gefäßmißbildungen erreichen. Neben der Behandlung von Aneurysmen der basalen Hirngefäße eignet sich das Verfahren u. a. auch zum Verschluß von Blutgefäßen, die zu Tumoren führen, zur Behandlung von nicht schließenden Gefäßverbindungen zwischen Lunge und Herz bei Neugeborenen (Angiome, perestrierender Ductus Botalli) sowie zum Verschluß von Fisteln und Kurzverschlüssen zwischen Venen und Arterien.

Aufgrund der erfindungsgemäß vorgegebenen geometrischen Struktur der verwendeten Embolisationselemente mit einer Enveloppe, die in etwa der anatomischen Struktur der zu behandelnden Gefäßmißbildung entspricht, ergibt sich ein dichtes Drahtgeflecht, daß den gesamten inneren Bereich der Mißbildung ausfüllt, sozusagen als gleichmäßige Unterlage und Gerüst für das sich neu bildende Gewebe. Dadurch werden sowohl die Thrombogenität als auch die Zellproliferation wesentlich verbessert. Mit der Erfindung wird somit erreicht, daß ein der anatomischen Struktur der Gefäßmißbildung nahekommandes Embolisationselement in das Innere der Mißbildung eingebracht wird, das nicht zusammengezogen oder umgeformt wird und eine Rekanalisation durch Änderung der Hämodynamik ("Wellenbre-

chereffekt") verhindert. Die Applikation erfolgt wie bei den konventionellen Spiralen in gestreckter Form durch einen handelsüblichen Mikrokatheter. Nach Einbringen des präformierten Embolisationselementes nimmt dieses wieder aufgrund seiner Eigenelastizität (sog. "Memory-Effekt") die vorgegebene komplexe Form an und verschließt das Aneurysma, bzw. behindert den Blutstrom so erheblich, daß durch Flußverlangsamung und Turbulenzen im Lumen eine intraluminare Thrombose entsteht. Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Helixspiralen wird durch die vorgegebene Struktur eine Reorganisation und Wiedereinnahme der Helixform sowie die dadurch verursachte Rekanalisation des Aneurysmainnen verhindert. Da nicht länger multiple helikale Embolisationsspiralen eingebracht werden müssen, ist das Perforationsrisiko deutlich geringer. Die Applikationszeit und damit die Röntgenstrahlenbelastung des Patienten wird reduziert, und auch die Gefahr der Dislokation einzelner Spiralen wird vermieden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird nicht nur eine Thrombose induziert, sondern dazu das Wachstum von Fibroblasten und anderen Bindegewebzellen stimuliert, so daß auch ein Überwachsen des ehemaligen Ostiums erfolgen kann. Dabei ist die Form des Embolisationselementes so gewählt, daß eine Kompaktierung vermieden wird. Nur dies garantiert letztendlich die definitive Reparatur des Defektes. Die Formgebung des Spiraldrahtes, der eine variable Länge von ca. 2 bis 100 cm, typischerweise 5 bis 20 cm, haben kann (je nach Größe der zu behandelnden Gefäßmißbildung) erfolgt durch Aufwickelung auf eine Schablone oder ein Wicklungskreuz und selektive Formgebung, wie z. B. kontrolliertes Erhitzen bei den Metallen. Die Schablonen können verschiedene Größen haben, so daß die verschiedenen komplex geformten Embolisationselemente in verschiedenen Größen zu Verfügung stehen (Enveloppedurchmesser von 2 mm bis 20 mm, oder mehr). Der Durchmesser der Spirale beträgt 0,1 bis 0,4 mm, so daß eine Applikation mit Hilfe der handelsüblichen vaskulären Coaxial-Mikrokathetern möglich ist. Der Durchmesser des Grunddrahtes liegt bei 0,01 bis 0,05 mm.

Bei der Durchführung entsprechender Operationen wird durch eine Röntgenuntersuchung die anatomische Struktur der Gefäßmißbildung zunächst ausgemessen und dann aus verschiedenen, unterschiedlich großen Embolisationselementen das geeignete ausgewählt.

Es hat sich gezeigt, daß bei den häufigsten Anwendungsfällen Embolisationselemente, die eine kugel-, kegel- oder ellipsoidförmige Enveloppestruktur einnehmen, am geeigneten sind.

Zweckmäßigerweise findet ein Embolisationselement Anwendung, dessen Netzstruktur derart geartet ist, daß der Abstand benachbarter Drahtabschnitte innerhalb des Embolisationselementes bei kleiner 1,5 Drahtdurchmesser liegt.

Eine weitere Erhöhung der Thrombogenität und der Zellproliferation läßt sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren durch eine biologisch aktive Beschichtung der Embolisationselemente erreichen.

Eine derartige biologische Beschichtung beinhaltet die Anbindung und/oder die Freisetzung von biologisch aktiven Substanzen, welche das Zellwachstum zur Ausbildung eines stabilen Verschlusses von Gefäßen fördert. Die biologisch aktiven Substanzen beschleunigen dabei die initiale Besiedlung der Embolisationselemente mit Zellen (Fibroblasten), begünstigen ihre Ausbreitung entlang der Embolisationselemente und wirken zellwachstumsfördernd. Weiterhin ist an thrombogen wir-

kende Substanzen gedacht, die die Ausbildung von dauerhaften Gerinnsel im Hohlraum verstärken und eine akute Fibrinolyse verhindern. Somit kommt es zu einem vollständigen Ausfüllen des Hohlraumes, was Voraussetzung für ein Zuwachsen des Ostiums mit Endothelzellen ist, und damit zu einer dauerhaften Reparatur des Defektes.

Als biologisch aktive Substanzen im Sinne der Erfindung sind insbesondere Fibronektin, Vibronektin, Laminin, Albumin, Kollagene, Wachstumshormone, wie z. B. Insulin oder Somatropin, Wachstumsfaktoren, wie z. B. Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-I, IGF-II), epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), Thrombozyten-Wachstumsfaktor (PDGF), Fibroplasten-Wachstumsfaktor (bFGF, aFGF), Transforming Wachstumsfaktor (TGF- β), Erythropoietin, Nervenwachstumsfaktoren, Gehirnzellen-Wachstumsfaktoren oder Endothelzell-Wachstumsfaktor (VEGF), Tumor-Necrosis-Faktoren (TNF- α , TNF- β), Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene, Immunoglobuline, Inerferrone, Interleukine, und/oder Thrombus-fördernde Substanzen wie z. B. Thrombin, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren oder Prothrombin, geeignet. Bevorzugt werden jedoch proliferationsfördernde Substanzen, wie Fibronektin, eingesetzt.

Als besonders vorteilhaft erweist es sich, wenn nach einem weiteren Merkmal der Erfindung auf den Embolisationselementen als Trägermaterial für die biologisch aktiven Substanzen zunächst eine Zwischenschicht aus Polymeren aufgebracht wird. Die biologisch aktiven Substanzen werden mittels bivalenter Brückenmoleküle (Spacer) an funktionelle Gruppen der Polymeroberflächen kovalent gebunden. Als Spacer können z. B. Diisocyanate, Dicarbonsäurechloride, Dicarbonsäuresuccinimide, andere Dicarbonsäurederivate oder Carbodiimide verwendet werden.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung können die biologisch aktiven Substanzen auch in einer degenerierbaren Polymerschicht, z. B. aus Polylaktiden, Polyestern oder Polyaminosäuren, eingebracht werden. Sie werden dann mit fortschreitendem Abbau der Polymerschicht kontinuierlich freigesetzt.

Als Polymerzwischenschicht werden im Sinne der Erfindung vorzugsweise substituierte Poly-p-xylylene verwendet, die durch CVD-Polymerisation (CVD: chemical vapor deposition) von z. B. Amino-, Hydroxy-, Carboxy-, (Hydroxyl)alkylen-, Chlor- oder Trifluoracetyl-p-cyclophanen nach dem Gorham-Prozeß erzeugt werden. Dabei werden die p-Cyclophane bei reduziertem Druck und Temperaturen größer 650°C gespalten und polymerisieren bei Temperaturen unter 200°C auf der Oberfläche des Embolisationselementes. Dieses Verfahren bietet im Hinblick auf eine erfindungsgemäße Anwendung zahlreiche Vorteile, wie die gleichmäßige Beschichtung aus der Gasphase, der Verzicht auf die Verwendung von Lösungsmitteln, Polymerisationsinitiatoren oder Additiven, eine effektive Ausnutzung der eingesetzten Monomermengen sowie die Möglichkeit der gezielten Einstellung von Oberflächenparametern.

Des Weiteren kann das Aufbringen der Polymerzwischenschicht durch Plasmapolymerisation von Olefinen mit zur Anbindung von biologisch aktiven Substanzen geeigneten funktionellen Gruppen, wie z. B. Allylamin, Allylalkohl, Butenole, Butylamine, Akrylsäure, Akrylsäurederivate, Akrylate, Hydroxymethylakrylat, erfolgen. Auch Ethen, Propen, Ethin, Propin, Aceton — typischerweise als Gemisch mit Sauerstoff oder Schwefeldioxid — sind zur Erzeugung einer derartigen Polymer-

zwischenschicht geeignet.

Weiterhin hat sich gezeigt, daß die Polymerzwischenschicht auch durch Beschichtung mit Polymeren, wie z. B. Polyurethanen, Polyolefinen, Polyester oder Polysacchariden aus flüssiger Phase erfolgen kann. Anschließend wird die Polymerzwischenschicht durch Argonplasmabehandlung aktiviert. Durch nachfolgende Bestrahlung der aktivierte Oberfläche mit einer Excimer-Lampe oder einem Excimer-Laser lassen sich Ppropf-copolymere mit Hydrogelen, wie Polyhydroxymethylakrylat, Polyakrylat, Polyethylenoxid oder Poly-4-(acryloyloxy)butylhydrogenglutarat, erzeugen. An die endständigen funktionellen Gruppen werden die biologisch aktiven Substanzen gebunden.

Erfundungsgemäß kann auch an Stelle einer Embolisationsspirale aus Metall ein Polymerfaden verwendet werden, der z. B. aus Polytetrafluorethen, Polyamiden, Polyestern, Polyolefinen, Polyurethanen oder Polycarbonaten gefertigt sein kann und typischerweise mit röntgendiffusiven Substanzen, wie z. B. gepudertes Tantal, gepudertes Wolfram, Bariumsulfat, Bismutoxid, -carbonat oder -sulfat, versetzt wird. In diesem Falle können für die Anbindung von bioaktiven Substanzen geeignete funktionelle Gruppen — sofern sie nicht bereits auf der Oberfläche der Polymerzwischenschicht vorhanden sind — durch Aufbringen einer der besagten funktionalierten Polymerschichten oder durch für Polymere etablierte Verfahren zur Erzeugung funktioneller Gruppen, wie z. B. Plasmaätzung, Bestrahlung oder naßchemische Modifizierungen erfolgen.

Weitere Erläuterungen zu dem erfundungsgemäßen Verfahren sind dem in den Fig. 1 bis 3 schematisch dargestellten Ausführungsbeispiel zu entnehmen.

Die Fig. 1 bis 3 zeigen die Behandlung eines zerebralen Aneurysmas. Gemäß Fig. 1 wird, röntgengeführt und -überwacht, zunächst ein Führungskatheter (1) für ein Embolisationselement (2) in das geschädigte Blutgefäß (3) bis in das Innere des Aneurysmas (4) geführt. Anschließend wird das drahtförmige Embolisationselement (2) in dem Führungskatheter bis in den Bereich der Mißbildung geschoben. Ein Embolisationselement (2) besteht aus einem Metall oder einer Metalllegierung, die bei Raum-, Körpertemperatur und während des Erhitzen oder Abkühlens frei von Oberflächenoxidationen ist, wie z. B. Platin oder Platin-Iridium-Legierungen. Ausführungen aus anderen Metallen oder Legierungen, bestehend z. B. aus Wolfram, Tantal, Iridium, Gold, Niob, Rhodium, Osmium, Palladium, Nickel-Titan-Legierungen oder rostfreien Stählen, sind jedoch grundsätzlich auch möglich.

Das Embolisationselement (2)/(5) ist mechanisch/thermisch derart vorbehandelt ("Memory-Effekt"), daß es nach Passieren des Führungskatheters eine bestimmte, vorgegebene dreidimensionale, geometrische Struktur annimmt mit einer Enveloppe, die in etwa der anatomischen Struktur der zu behandelnden Gefäßmißbildung entspricht (siehe Fig. 2 und 3).

Das so entstandene, die Gefäßmißbildung gleichmäßig ausfüllende, dreidimensionale Netzwerk (5) fördert das Zellwachstum erheblich und trägt somit wesentlich zu dem angestrebten, schnellen und stabilen Verschluß des Aneurysmas bei. Dabei wird der angestrebte Erfolg noch wesentlich erhöht, wenn gemäß der Erfindung das Embolisationselement (2)/(5) zusätzlich mit einer biologisch aktiven Beschichtung versehen ist.

Neben den bereits erwähnten Vorteilen führt die Beschichtung des Embolisationselementes zu einer Verringerung des Reibungswiderstandes beim Einführen des

gestreckten Embolisationselementes (2) durch den Führungskatheter (1), was mit einer erheblichen Erleichterung der Operationsdurchführung verbunden ist. Selbstverständlich ist das Aufbringen einer biologisch aktiven Beschichtung, bestehend aus Polymerzwischenschicht und biologisch aktiven Substanzen, nicht an die Geometrie des Embolisationselementes gebunden. Mit ähnlichem Erfolg können auch konventionelle Embolisationselemente durch die vorgeschlagene biologisch aktive Beschichtung zusätzlich aktiviert werden.

Patentansprüche

1. Drahtförmiges Embolisationselement zum Verschluß von Gefäßmißbildungen, insbesondere von zerebralen Aneurysmen, welches aufgrund einer mechanisch /thermischen Vorbehandlung eine vorgegebene, die Thrombogenität und/oder Zellproliferation fördernde geometrische Struktur annimmt, dadurch gekennzeichnet, daß das Embolisationselement eine komplex geformte, dreidimensionale Struktur annimmt mit einer Enveloppe, die in etwa der anatomischen Struktur der zu behandelnden Gefäßmißbildung entspricht und/oder daß das Embolisationselement mit einer biologisch aktiven Beschichtung versehen ist.

2. Embolisationselement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Enveloppe in etwa die Form einer Kugel, eines Kegels oder eines Ellipsoids aufweist.

3. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand benachbarter Drahtabschnitte innerhalb der netzartigen dreidimensionalen Drahtstruktur an jeder Stelle bei kleiner 1,5 Drahtdurchmessern liegt.

4. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Oberfläche des Embolisationselementes als Trägermaterial für die biologisch aktiven Substanzen eine Polymerschicht aufgebracht ist.

5. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die biologisch aktiven Substanzen über Spacermoleküle, welche mit funktionellen Gruppen auf der Polymerzwischenschicht reagieren, an die Polymere angebunden sind.

6. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerschicht biologisch abbaubar ausgebildet ist und die biologisch aktiven Substanzen in diese eingegeben sind.

7. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerzwischenschicht durch CVD-Polymerisation hergestellt ist.

8. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerzwischenschicht durch Plasmapolymerisation hergestellt ist.

9. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerzwischenschicht aus flüssiger Phase aufgebracht ist und daß die funktionellen Gruppen durch anschließende Ppropfpolymerisation bereitgestellt werden.

10. Embolisationselement nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Embolisationselemente insgesamt aus Polymeren herge-

stellt sind.

11. Embolisationselement nach Anspruch 10, da-
durch gekennzeichnet, daß es mit röntgendichten
Substanzen dotiert ist.

5

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Abb.1

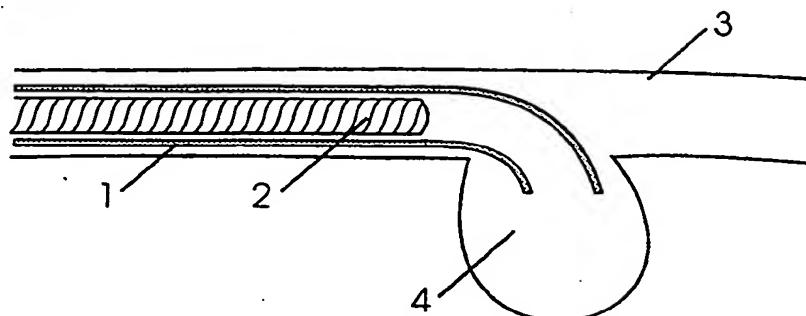
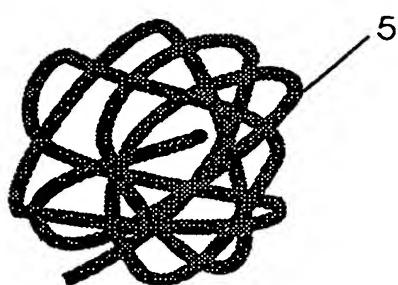


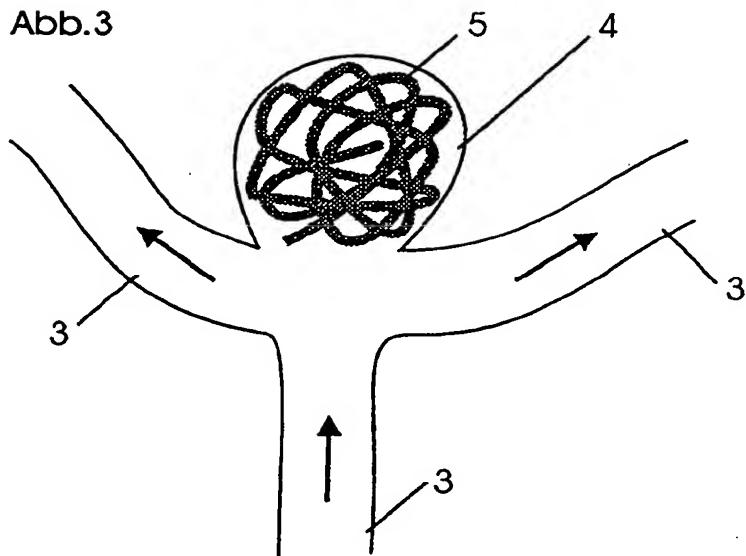
Abb.2



- 1 Mikrokathether
- 2 Kugelspirale, gestreckt
- 3 Blutgefäß
- 4 Mißbildung (Aneurysma)
- 5 Kugelspirale in entspannter Form (Endzustand)

→ Richtung des Blutstroms

Abb.3



U.S. Patent and Trademark Office
1 DE 196 47 280
P-61, Lsd 10/23/97
Description Filed 11/15/96

The invention concerns a method to seal vascular malformations, especially cerebral aneurysms, using wire-like embolization elements that are placed at the location of the vascular malformation using a guide catheter where they assume a set geometric structure that promotes thrombogenicity and/or cell proliferation and is determined by mechanical and thermal pretreatment.

In the majority of cases, spontaneous subarachnoidal hemorrhaging is caused by the rupture of an aneurysm of the basal cerebral vessels. In addition to intensive medical care, the aneurysm must be eliminated which has nearly always been accomplished by open neurosurgery. Increasingly, however, endovascular treatments are gaining in importance as less invasive alternatives that may be equally successful. The same holds true for the treatment of arteriovenous vascular malformations. The most promising technique among endovascular methods is to seal vessels with metal coils that are guided within a guide catheter and placed at the location of the vascular malformation where they assume a set geometric structure determined by mechanical and thermal pretreatment, and are released by a mechanical, thermal or electrochemical mechanism. There is neither clinical long-term experience with this method, however, nor are there any comprehensive experimental and histopathological studies. Until now, the assumption was that the embolization coils needed to be highly thrombogenic to provide reliable occlusion. Various manufacturers attempted this by using various metals as the basic substance (such as platinum, iridium or tungsten). The utilized metals were required to be highly inert, thrombogenic and strongly radiopaque. One attempted to increase thrombogenicity by incorporating plastic fibers in the spirals (nylon, Dacron) (WO 95/25480-A1). Clinical experience, however, confirms that neither method yields a sufficient seal. Clinical experiments are increasingly indicating that the long-term results are unsatisfactory due to the frequently observed recanalization of the underlying vascular dilation. The method must be substantially improved before it can become established as a routine surgery and alternative to conventional methods. With the exception of the cerebral area, the same holds true for all other induction areas for such

embolization coils (such as the peripheral vascular region).

One cause of recidivism is the compacting of the coils that, due to their preset shape (helical spirals), tend to contract and assume a different shape supported by the pulsation of the arterial blood flow. This disadvantage can only be partially compensated by introducing several coils into the aneurysm sac to produce a very high packing density. However, this is technically often unfeasible or can only be done at great risk to the patient. There exists the increased danger of perforation of the vascular wall and dislocation of individual coils in the lumen of the carrier vessel. Experimental results have illustrated that only an extremely high packing density can ensure histologically stable occlusion.

The main reason for recidivism is not the insufficient thrombogenicity of the embolization coils, but rather the spontaneous premature fibrinolysis that dissolves within one to two weeks the thrombus that nearly always arises after application of the coils.

On the other hand, another problem is that the high thrombogenicity causes the clots to migrate from the aneurysm into the carrier vessel and produce secondary embolic complications (strokes within the cerebral area).

In summary, the prior-art methods have the following disadvantages:

1. A tendency to compact resulting in recidivism
2. The required high packing density that increases the risk of treatment and greatly increases the cost of therapy.
3. Risk of secondary complications from an embolism.

The present invention is based on the problem of developing a method of the initially-cited type to minimize the danger of secondary embolisms in the treatment of the vascular malformations, especially cerebral aneurysms, and to prevent spontaneous fibrinolysis and yield a stable, lasting occlusion and, if possible, the repair of the existing

defect of the vascular wall.

This problem is solved using a method of the initially-cited type whereby the guide catheter is inserted, and the embolization element assumes a complex three-dimensional structure with an envelope that approximately corresponds to the anatomical structure of the vascular malformation to be treated, and/or the embolization elements are provided with a biologically active coating.

The method according to the invention avoids the disadvantages associated with the state of the art and provides long-term elimination of the cited vascular malformations. In addition to treating aneurysms of the basal cerebral vessels, the method is suitable for sealing blood vessels that lead to tumors, for treating vascular shunts between the lung and heart that will not close in newborns (angiomas, patent ductus arteriosus), and the occlusion of fistulas and shunts between veins and arteries.

Based on the predetermined geometric structure according to the invention of the utilized embolization elements with an envelope that approximately corresponds to the anatomical structure of the vascular malformation to be treated, a dense wire network results that fills the entire inner area of the malformation as an even foundation and framework for the newly forming tissue. This substantially improves both thrombogenicity and cell proliferation. By means of the invention, an embolization element approximating the anatomical structure of the vascular malformation is introduced into the malformation. It does not contract or becomes deformed, and it prevents recanalization resulting from changes in hemodynamics (the wave breaker effect). As with conventional coils, the embolization element is applied stretched through a conventional microcatheter. After the preformed embolization element is inserted, it assumes the predetermined complex shape determined by its intrinsic elasticity (memory effect) and occludes the aneurysm or restricts blood flow until an intraluminal thrombus arises from the slower flow and turbulence in the lumen. In contrast to previously used helical coils, the predetermined structure prevents the element from reorganizing and resuming a helical shape, and it also prevents the recanalization of the aneurysm's

interior. Since multiple helical embolization coils no longer have to be introduced, the risk of perforation is clearly reduced. The application time and hence the patient's exposure to x-rays are reduced, as well as the danger of individual coils becoming dislocated.

In the method according to the invention, a thrombus is induced, and the growth of fibroblasts and other connective tissue cells is stimulated to allow the overgrowth of the former ostium. The shape of the embolization element is selected such that compacting is avoided. In the final analysis, it is only this that ensures the definitive repair of the defects. The length of the wire coil can vary from approximately 2 to 100 cm, typically 5 to 20 cm, (depending on the size of the vascular malformation to be treated), and it is shaped by being wound around a template or a winding base and by selectively shaping it, e.g. by means of controlled heating of the metal. The sizes of the templates can differ so that the various complexly shaped embolization elements can be available in different sizes (envelope diameter of 2 mm to 20 mm or more). The diameter of the coils is 0.1 to 0.4 mm to permit application using conventional vascular coaxial microcatheters. The diameter of the base wire is 0.01 to 0.05 mm.

In surgeries using the device, the anatomical structure of the vascular malformation is first measured in an x-ray, and then the suitable embolization element is selected from the various different sizes.

It has been shown that embolization elements that form a cervical, conical or elliptical envelope structure are most suitable in the majority of cases.

It is suitable to use an embolization element whose network structure is such that the spacing between neighboring wire sections within the embolization element is < 1.5 of the wire diameter.

The thrombogenicity and cell proliferation can be further increased by means of the method according to the invention when a biologically active coating is used on the

embolization elements.

Such a biological coating causes the binding and/or release of biologically active substances that promote cell growth for the formation of a stable vascular occlusion. The biologically active substances accelerate the initial colonization of the embolization elements with cells (fibroblasts), promote their proliferation over the embolization elements, and promote cell growth. Furthermore, thrombogenic substances are envisioned that reinforce the formation of long-lasting clots in the cavity and prevent acute fibrinolysis. The cavity is accordingly completely filled, which is a prerequisite for the occlusion of the ostium with endothelial cells and for the permanent repair of the defect.

Biologically active substances according to the invention are in particular fibronectin, vibronectin, laminin, albumin, collagens, growth hormones such as insulin or somatropin, growth factors such as insulin-like growth factors (IGF-I, IGF-II), epidermal growth factor (EGF), thrombocyte growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (bFGF, aFGF), transforming growth factor (TGF-beta), erythropoietin, nerve growth factors, brain cell growth factors or endothelial cell growth factors (VEGF), tumor necrosis factors (TNF-alpha, TNF-beta), prostatropins, prostaglandins, thromboxans, leucotriens, immunoglobulins, interferons, interleukins, and/or thrombus-promoting substances such as thrombin, fibrinogen, coagulation factors or prothrombin. However, it is preferable to use proliferation-promoting substances such as fibronectin.

It has proven to be particularly advantageous when, according to another feature of the invention, an intermediate layer consisting of polymers is applied to the embolization elements as a carrier material for the biologically active substances. The biologically active substances are covalently bonded to functional groups on the polymer surface by means of bivalent bridge molecules (spacers). For example, diisocyanates, dicarboxylic acid chlorides, dicarboxylic acid succinimides, other dicarboxylic acid derivatives or carbodiimides can be used as spacers.

According to another feature of the invention, the biologically active substances can also

be incorporated in a degenerating polymer layer, e.g. consisting of polylactides, polyesters or polyamino acids. They are then continuously released with the progressive decomposition of the polymer layer.

The preferred intermediate polymer layer according to the invention is substituted poly-p-xylylene that is created by CVD polymerization (CVD: chemical vapor deposition) of for example amino, hydroxy, carboxy, (hydroxyl)alkylene, chlorine or trifluoroacetyl-p-cyclophanes according to the Gorham process. The p-cyclophanes are split under a low pressure and at temperatures $> 650^{\circ}\text{C}$, and polymerized at temperatures below 200°C on the surface of the embolization element. This method has numerous advantages in regard to the application according to the invention such as the even coating from the gas phase, the lack of solvents, polymerization initiators or additives, the effective use of the available quantities of monomers, and the ability to specifically adjust surface parameters.

In addition, the intermediate polymer layer can be applied by plasma polymerization of olefins along with functional groups suitable for bonding biologically active substances such as allyl amine, allyl alcohol, butenols, butyl amines, acrylic acid, acrylic acid derivatives, acrylates, and hydroxymethyl acrylates. In addition, ethene, propene, ethyne, propyne, acetone - typically mixed with oxygen or sulfur dioxide - are suitable for creating such an intermediate polymer layer.

Furthermore, it has been shown that the intermediate polymer layer can also be created by coating the embolization elements with polymers such as polyurethanes, polyolefins, polyesters or polysaccharides from a liquid phase. The intermediate polymer layer is then activated by means of an argon plasma treatment. By subsequently irradiating the activated surface with an excimer lamp or an excimer laser, graft copolymers can be created with hydrogels such as polyhydroxymethyl acrylate, polyacrylate, polyethylene oxide, or poly-4-(acryloyloxy)butyl hydrogen glutarate. The biologically active substances are bonded to the terminal functional groups.

According to the invention, a polymer thread instead of an embolization coil made of metal can be used that, for example, can be made of polytetrafluoroethylenes, polyamides, polyesters, polyolefins, polyurethanes or polycarbonates, and radiopaque substances are typically added such as powdered tantalum, powdered tungsten, barium sulfate, and bismuth oxide, carbonate or sulfate. In this instance, the functional groups suitable for bonding bioactive substances - to the extent they are not already present on the surface of the intermediate polymer layer - can be generated by applying one of the cited functionalized polymer layers, or by using an established method to create functional polymer groups such as plasma etching, the radiation or wet chemical modifications.

Additional explanations of the method according to the invention can be found in the schematically represented exemplary embodiment in Fig. 1 to 3.

Fig. 1 to 3 illustrate the treatment of a cerebral aneurysm. In Fig. 1, a guide catheter (1) for an embolization element (2) is guided and monitored using X-rays into the damaged blood vessel (3) into the interior of the aneurysm (4). Then the wire-like embolization element (2) is advanced in the guide catheter into the area of the malformation. An embolization element (2) consists of a metal or a metal alloy that is free from surface oxidation at room and body temperature or while being heated or cooled such as platinum or a platinum/iridium alloys. However, embodiments of other metals or alloys consisting for example of tungsten, tantalum, iridium, gold, niobium, rhodium, osmium, palladium, nickel/titanium alloys, or stainless steels are also possible.

The embolization element (2)/(5) is mechanically and thermally pretreated (memory effect) so that it assumes a predetermined three-dimensional geometric structure after passing through the guide catheter with an envelope that approximately corresponds to the anatomical structure of the vascular malformation to be treated (see Fig. 2 and 3).

The three-dimensional network (5) arising in this manner that evenly fills the vascular malformation substantially promotes cell growth and hence substantially contributes to

the desired rapid and stable occlusion of the aneurysm. The desired result is enhanced much further by additionally providing the embolization element (2)/(5) according to the invention with a biologically active coating.

In addition to the cited advantages, coating the embolization element also reduces friction resistance when inserting the stretched embolization element (2) through the guide catheter (1) which makes surgery substantially easier. Of course, the application of a biologically active coating consisting of an intermediate polymer layer and biologically active substances is not restricted to the geometry of the embolization element. Conventional embolization elements can also be activated by means of the suggested biologically active coating with similar success.

Patent Claims

1. Wire-like embolization elements to seal vascular malformations, especially cerebral aneurysms, that assume a predetermined geometric structure determined by mechanical and thermal pretreatment that promotes thrombogenicity and/or cell proliferation, characterized in that the embolization element assumes a complexly-shaped, three-dimensional structure with an envelope that approximately corresponds to the anatomical structure of the vascular malformation to be treated, and/or the embolization element is provided with a biologically active coating.
2. Embolization element according to claim 1, characterized into the envelope is in the shape of a sphere, cone or ellipsoid.
3. Embolization element according to one of claims 1 or 2, characterized in that the spacing between neighboring wire sections within the net-like, three-dimensional wire structure is < 1.5 of the wire diameter at every location.

4. Embolization element according to one of claims 1 to 3, characterized in that a polymer layer is applied to the surface of the embolization element as a carrier material for the biologically active substances.
5. Embolization element according to one of claims 1 to 4, characterized in that the biologically active substances are bonded to the polymer via spacer molecules that react with functional groups on the intermediate polymer layer.
6. An embolization element according to one of claims 1 to 4, characterized in that the polymer layer is biodegradable, and the biologically active substances are incorporated in the polymer layer.
7. Embolization element according to one of claims 1 to 5, characterized in that the intermediate polymer layer is created by CVD polymerization.
8. Embolization element according to one of claims 1 to 5, characterized in that the intermediate polymer layer is created by plasma polymerization.
9. Embolization element according to one of claims 1 to 6, characterized in that the intermediate polymer layer is applied from a liquid phase, and the functional groups are created by subsequent graft polymerization.
10. Embolization element according to one of claims 1 to 9, characterized in that the entire embolization element is made of polymers.
11. Embolization element according to claim 10, characterized in that the embolization element is doped with radiopaque substances.

Attached: one-page of drawings

Number: DE 196 47 280 A1
Int. Cl.⁶: A 61 F 2/01
Date laid open to public inspection: October 23, 1997

KEY TO FIGURES

Figure 1

Figure 2

- 1) Microcatheter
- 2) Stretched spherical coil
- 3) Blood vessel
- 4) Malformation (aneurysm)
- 5) Relaxed spherical coil (final state)

➔ Direction of blood flow

Figure 3